

Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага

О.А. Саприна

Отделение опухолей черепно-челюстно-лицевой области ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Оксана Александровна Саприна isabekian@mail.ru

В статье представлен обзор литературы по наиболее неизученной проблеме в онкологии опухолей головы и шеи — диагностике и лечению пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, метастазы в лимфатические узлы шеи, первичный очаг

Squamous cell carcinoma metastases to the cervical lymph nodes without a primary focus being detected

O.A. Saprina

Department of Craniomaxillofacial Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents a review of literature on the most unstudied problem in head and neck oncology — the diagnosis and treatment of patients with cervical lymph node metastases without a primary focus being detected.

Key words: squamous cell carcinoma, cervical lymph node metastases, primary focus

Несмотря на доступность визуального исследования, широкое распространение методов лучевой диагностики и эндоскопии, поиск первичной опухоли до сих пор остается нерешенной проблемой [1]. Даже при внедрении в онкологию новых диагностических методик, таких как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), частота выявления данной патологии осталась на прежнем уровне. Что же касается методов лечения данной категории больных, выбор тактики лечения зависит от предпочтений специалиста. Хотелось бы отметить, что на сегодняшний день не существует стандартов лечения этой сложной категории больных в связи с недостаточным числом пациентов и, следовательно, отсутствием рандомизированного исследования.

На долю больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (ВПО), по данным различных авторов, приходится от 0,5 до 15 % больных (8-е место в структуре онкологической заболеваемости) [2–5]. Эта нозологическая группа отражает наиболее агрессивный тип злокачественных опухолей, метастазирование которых возникает на самых ранних этапах развития [6]. Наиболее частая локализация метастатического поражения без ВПО: лимфатические узлы (ЛУ), легкие и кости [7]. Среди всех групп ЛУ наиболее часто поражаются шейные и надключичные ЛУ, при этом первичный опухолевый очаг находится в 40–62 % случаев в области головы и шеи [8]. Примерно у 5 % больных с доказанными

опухолевыми очагами области головы и шеи первым симптомом заболевания является увеличение шейных ЛУ, причем в 10 % случаев отмечено двустороннее поражение [8].

Основная жалоба данной категории больных — появление увеличенных ЛУ на шее. Как правило, эти пациенты обращаются к врачам общей практики и получают противовоспалительное лечение по поводу неспецифического лимфаденита с применением антибактериальных препаратов и физиотерапевтических процедур, что в свою очередь оказывает негативное влияние на течение опухолевого процесса. Это обусловлено тем, что у врачей первичного звена отсутствует онкологическая настороженность, и в результате пациенты обращаются за специализированной помощью в более поздние сроки и с более распространенным опухолевым процессом. Вследствие этого ухудшаются результаты лечения этой сложной группы больных, а как известно, чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее.

При выявлении метастатического поражения ЛУ шеи проводят диагностический поиск, включающий в себя тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, панэндоскопию с биопсией подозрительных участков, ультразвуковое исследование шеи, брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию по показаниям, выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЛУ с цитологическим

исследованием материала. Хотелось бы отметить, что чувствительность и специфичность цитологического метода составляют 81 % и 100 % соответственно [8–11], хотя по данным некоторых авторов показатель чувствительности не превышает 57 % [12, 13]. Цитологическая диагностика помогает клиницисту в определении морфологической структуры опухоли, что позволяет несколько сузить диагностический поиск, но, к сожалению, не может определить органоспецифичность.

В случаях неоднократных отрицательных результатов ТАБ показано выполнение открытой биопсии. В течение длительного времени обсуждался вопрос об ухудшении прогноза у пациентов, которым была выполнена открытая биопсия. Однако в исследовании E.R. Ellis et al. в данной группе больных ухудшения прогноза отмечено не было [14]. Хотя ряд авторов отмечают, что при выполнении хирургических вмешательств после ранее выполненных открытых биопсий ввиду рубцовых изменений чаще возникают технические трудности.

В последнее время активно обсуждается применение ПЭТ как рутинного метода диагностики, однако данные различных авторов противоречивы. Так, первые попытки показали неутешительные результаты при выявлении первичной опухоли [15–17]. Тем не менее усовершенствование ПЭТ и интеграция с КТ привели к улучшению клинического значения в поиске первичного очага [18]. Использование ПЭТ у пациентов с метастазами в ЛУ шеи позволяет выявить первичный очаг у 30 % больных после отрицательных клинических и рентгенологических исследований [19, 20].

Учитывая, что наиболее частой локализацией первичной опухоли является ротоглотка, а именно миндалины, некоторые авторы предлагают после проведенного алгоритма обследования выполнять диагностические тонзиллэктомии на стороне поражения лимфатического коллектора [21]. Эта методика позволила диагностировать первичную опухоль у 25 % пациентов [22–24].

В литературе также обсуждается вопрос о двусторонней тонзиллэктомии в качестве стандартной процедуры [25], ввиду возможности контралатерального распространения метастазов (10 %) [26]. Однако данная методика в настоящее время применяется не во всех клиниках.

Что же касается выбора метода лечения, то здесь возникает еще больше вопросов. В настоящее время нет единого подхода в выборе тактики лечения этой сложной категории больных. Некоторые авторы предлагают выполнять различные модификации шейных диссекций в самостоятельном варианте с последующим динамическим наблюдением. Однако данный метод лечения возможен только при ограниченном поражении и ввиду того, что пациенты обращаются на более поздних стадиях заболевания, хирургическое лечение не оправданно. В литературе встречаются

лишь единичные публикации с ограниченным количеством наблюдений, и соответственно, отсутствуют достоверные статистические данные исследуемой группы. Другие авторы описывают проведение комбинированного лечения на регионарных зонах с пред- или послеоперационным облучением шеи с ипсилатеральной стороны без превентивного облучения глотки, также есть сторонники применения лучевой терапии (ЛТ) в самостоятельном варианте по радикальной программе. В последнее время активно обсуждается вопрос о проведении шейной диссекции с двусторонним облучением шеи и глотки по радикальной программе. Этот довольно агрессивный подход, позволяющий снизить вероятность проявления первичного очага, был поддержан многими онкологическими центрами [27–32], но методика также была оспорена другими [32] ввиду ухудшения качества жизни данной категории больных и повышения риска развития вторых опухолей. В настоящее время она считается спорной.

Применение полихимиотерапии в комплексном лечении освещено лишь в единичных публикациях и, как правило, применяется при распространенных процессах. Учитывая, что первичный очаг чаще локализуется в глотке, для которой характерен высокий индекс отдаленного метастазирования, добавление лекарственной терапии снижает риск гематогенного метастазирования и улучшает показатели выживаемости.

Представленные в мировой литературе отдаленные результаты лечения существенно разнятся в различных исследованиях. Так, 5-летняя выживаемость варьирует в пределах от 32 до 84 %, что в первую очередь определяется крайней неоднородностью сравниваемых данных [34–40].

Очевидно, что выбор тактики лечения зависит от общего состояния больного, предполагаемой локализации опухоли, морфологического строения и степени распространенности опухолевого процесса.

Поскольку для данной нозологической группы нет отдельной классификации, большинство авторов используют международную классификацию TNM (а именно символ N), принятую для оценки распространенности регионарных метастазов опухолей головы и шеи.

В отечественной литературе этому вопросу посвящено лишь несколько работ. Так, С.П. Федотенко проанализировал 224 случая метастазов в ЛУ шеи без выявленной первичной опухоли, В.М. Медведев — 120 случаев. Выявляемость первичной опухоли в ранние сроки после диагностированных метастазов, преимущественно в течение первого года наблюдения, составила 62–67 %. Трехлетняя выживаемость больных с выявленной первичной опухолью в органах головы и шеи составила 64,5 %, а при невыявленной первичной опухоли данный показатель составил лишь 22 % [8]. Столь низкие показатели выживаемости свя-

заны с достаточно разнородной по морфологической структуре группой.

Так, С.В. Зинченко и соавт. был проведен анализ 66 случаев, где наилучшие показатели выживаемости получены при комплексном лечении и комбинации ЛТ и полихимиотерапии. После комплексного лечения 1- и 3-летняя выживаемость составляют 91,7 и 64,8%; после химиолучевой терапии (ХЛТ) — 87,5 и 72,9%, при медиане выживаемости 44,6 мес при комплексном лечении и 29,9 мес при ХЛТ соответственно. При ЛТ в сочетании с хирургическим вмешательством средняя продолжительность жизни выше, чем при ХЛТ, — 34,5 мес против 29,9 мес, показатели 1- и 3-летней выживаемости составили 72,0 и 46,6%, при использовании ЛТ показатели составили 60,6 и 26,9% соответственно. Объяснить подобные различия затруднительно, вероятно, причина в небольшом количестве наблюдений в группе ХЛТ (8 пациентов). Оценить показатели 5-летней выживаемости сложно в связи с малым числом пациентов, переживших этот срок. Хотелось бы отметить, что дистанционная гамма-терапия проводилась по стандартной методике, классическим фракционированием на область шеи по 2 Гр в сутки до суммарной очаговой дозы (СОД) 36–40 Гр [1].

Более высокие показатели 5-летней выживаемости были получены в исследовании (2004) Y. Yalin et al. [41]. После проведения предоперационной ЛТ в СОД 40 Гр, без облучения орофарингеальной зоны, выполнялась шейная диссекция. Пятилетняя выживаемость составила 54%. В исследование было включено лишь 13 пациентов и не учитывалась распространенность метастазов.

По данным исследования W.M. Klop et al., куда было включено 39 пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без ВПО, средний возраст заболевших составил 59 лет. В 84% случаев отмечено поражение ЛУ 2 и 3 зон, у 6 больных метастазы соответствовали символу N1, у 14 — N2 и у 19 — N3. Большинству пациентов ($n = 37$) были выполнены шейные диссекции с последующей дистанционной ЛТ с облучением регионарных ЛУ и орофарингеальных зон. При этом 5-летняя общая выживаемость составила 52%, локорегионарный контроль был достигнут у 66% и у 2 пациентов реализовался первичный очаг спустя 20 и 37 мес после лечения [42].

R.C. Mistry et al. была изучена выживаемость 89 больных с метастазами плоскоклеточного рака, причем у 86% больных метастазы соответствовали символам N2–N3. Всем пациентам первым этапом была выполнена шейная лимфодиссекция, затем 70 пациентов получили послеоперационную ЛТ на лимфоколлекторы с обеих сторон и орофарингеальную зону до СОД 40 Гр. За период наблюдения первичный очаг в орофарингеальной зоне реализовался у 13 (14,6%) пациентов. Рецидив метастазов диагностирован у 29

(32,6%) пациентов. Общая 5-летняя выживаемость составила 55% [43].

С учетом того, что чаще всего первичный очаг расположен в глотке, а, как известно, данная локализация высокочувствительна к консервативным методам лечения, в последнее время появились работы, в которых продемонстрированы сопоставимые с комбинированным лечением показатели выживаемости.

Так, S. Iganej et al., анализируя эффективность различных методов лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в ЛУ шеи без ВПО, отметили, что профилактическая ЛТ на область предполагаемого первичного очага значительно уменьшает вероятность проявления последнего, а, следовательно, и рецидива болезни с 32 до 3% ($p = 0,006$). Также при метастазах N1–N2а ЛТ может быть рекомендована как основной и единственный метод лечения. При этом общая 5-летняя выживаемость в группе (N1–N3) составила 53% [44].

Так, ряд исследователей в 2009 г. опубликовали результаты лечения 140 больных, где пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от метода лечения [45]. В 1-ю группу входили 76 пациентов, которым была проведена одномоментная ХЛТ, 2-ю группу, 64 пациента, составили пациенты, получившие дистанционную ЛТ. Средняя доза ЛТ в 2 группах составила около 66 Гр. Всем больным проводилось облучение регионарных коллекторов и орофарингеальных зон, пациенты 1-й группы получали еженедельно цисплатин в дозе 35 мг/м². В 1-й группе были отмечены лучшие показатели полного ответа (68,4%), в то время как в группе ЛТ этот показатель был значительно ниже и составил 53,1%.

Общая выживаемость у пациентов группы лечения ЛТ составляет от 5 до 60 мес, средняя ($\pm$ стандартное отклонение) $31,06 \pm 21,01$ мес, в то время как в группе лечения ХЛТ она колебалась от 6 до 60 мес, в среднем ($\pm$ стандартное отклонение) $39,42 \pm 21,33$ мес.

Ряд исследователей при анализе 73 случаев выяснили, что у 20,5% больных выявлены жизнеспособные опухолевые клетки после проведенной ХЛТ по радикальной программе, что опровергает возможность излечения пациентов без шейной диссекции [46].

В исследовании A. Argiris et al. продемонстрированы более высокие показатели 5-летней выживаемости при проведении ХЛТ по радикальной программе (60 Гр) с использованием препаратов 5-фторурацила с гидроксимочевинной, платиной или таксанами. После проведенной ХЛТ 88% пациентам была выполнена шейная диссекция. Пятилетняя выживаемость у данной группы больных составила 84% [47].

Одна из последних работ, D. Beldi et al., включала результаты лечения 113 пациентов с метастазами в ЛУ шеи без ВПО, получавших лечение в 1980–2004 гг. У 87 пациентов диагностирован плоскоклеточный рак,

из них 22 пациента получили лечение с паллиативной целью, ввиду распространенности опухолевого процесса, и лечение 91 пациента проведено по радикальной программе. Комбинированный метод лечения был использован у 52,2 % больных, оставшимся 47,8 % была проведена только ЛТ. ЛТ выполнялась на регионарные зоны и слизистую оболочку глотки у 67 пациентов, билатеральное облучение ЛУ шеи — у 45. Кроме того, 18 % больных была проведена химиотерапия (ХТ).

В 21 случае согласно классификации узлы соответствовали N1, в 64 — N2, в 28 — N3. Пятилетняя выживаемость в группе пациентов с метастазами плоскоклеточного рака, получивших ЛТ на регионарные зоны и область глотки (57,6 %), оказалась выше, чем в группе получивших меньшую лучевую нагрузку (24 %) [48]. Наиболее частой причиной прогрессирования заболевания стала реализация первичного очага (24,6 %), на следующем месте — отдаленное метастазирование (10,1 %), и лишь затем — прогрессирование опухолевого роста в ЛУ. В литературе отмечаются различные данные о причине и частоте прогрессирования. Так, часть исследователей отмечают, что наиболее часто встречается рецидив заболевания в ЛУ, далее следуют отдаленные метастазы, являющиеся причиной рецидива вдвое чаще, чем первичный очаг. Так, в исследовании P.J. Colliter et al. прогрессирование в ЛУ составляет лишь 9 %, на отдаленные метастазы приходится около 18 % и на первичный очаг — 14 % [49]. S.P. Reddy et al. отмечают, что прогрессирование за счет реализации первичного очага происходит чаще, чем за счет рецидива метастазов в ЛУ. Однако все исследования сходятся в том, что частота реализации первичного очага у пациентов, получавших двустороннее облучение шеи с включением слизистой оболочки глотки, значительно ниже, чем при одностороннем облучении шеи [32].

По данным различных авторов, больные с отдаленными метастазами плоскоклеточного рака представляют довольно большую группу: от 11 до 33 % [50, 51]. Столь высокий процент пациентов с отдаленными метастазами наводит на мысль о необходимости включения системного воздействия в схемы лечения. Однако в литературе нет сведений о преимуществах применения ХТ при метастазах в ЛУ шеи без ВПО. Некоторые авторы утверждают, что эти па-

циенты должны получать такое же лечение, как для терапии местно-распространенных плоскоклеточных раков головы и шеи, из чего можно сделать вывод, что применение ХТ должно улучшить результаты лечения [52, 53].

Что касается прогностических факторов, то авторы выделяют их несколько. Одним из важных прогностических факторов, влияющих на выживаемость, служит символ N, эта закономерность была подтверждена многими авторами [42, 54, 55]. Так, в работах H.S. Erkal было установлено, что у больных со стадией N1–N2a отмечены более высокие показатели выживаемости, чем при стадиях N2b–N3. Также основным неблагоприятным прогностическим фактором плоскоклеточного рака, влияющим на 5-летнюю выживаемость, является экстракапсулярный рост [50, 56].

Кроме того, на выживаемость оказывает влияние уровень поражения шейных ЛУ. В опубликованных работах исследовательской группы под руководством M.J. Kirschner (1997) отмечены худшие показатели 5-летней выживаемости у пациентов с метастатическим поражением ЛУ нижней трети шеи, которые составляют 9 % против 63 % [57].

Несмотря на современные методы диагностики и лечения, остается много вопросов в отношении выявления первичной опухоли и выбора тактики лечения пациентов с метастазами в ЛУ шеи без ВПО. Так как группы больных немногочисленны и отсутствуют рандомизированные исследования, до сих пор нет единой стратегии лечения.

На основании вышеперечисленного можно сделать выводы, что неблагоприятными прогностическими факторами данной патологии являются распространенность метастатического поражения, а также поражение ЛУ нижней трети шеи и наличие экстракапсулярной инвазии.

Тактика лечения, включающая лимфодиссекцию и ЛТ на область слизистой оболочки глотки и регионарные ЛУ шеи с двух сторон, дает возможность значительно улучшить показатели выживаемости. Учитывая, что частой причиной прогрессирования является отдаленное метастазирование, оправданным выглядит применение системной терапии (ХТ, таргетная терапия) для лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш. и др. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Сибир онкол журн 2010;1(37).

2. Bell C.W., Pathak S., Frost P. Unknown primary tumors: establishment of cell lines, identification of chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor progression. Cancer Res 1989 Aug 1;49(15):4311–5.

3. Guarischi A., Keane T.J., Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. Cancer 1987 Feb1;59(3):572–7.

4. Muir C. Cancer of unknown primary site. Cancer 1995 Jan 1;75(1 Suppl):353–6.

5. Seddon D.J., Williams E.M. Data quality in population-based cancer registration: an assessment of the Merseyside and Cheshire Cancer Registry. *Br J Cancer* 1997; 76(5):667–74.
6. Bernal M.P., Cazar E.L., Estevez R.A. et al. Tumor primitivo desconocido. *Rev Latinoamer Oncol Clin* 1988;20(5):5–19.
7. Jungi W.F., Osterwalder B. Approach in metastasis with unknown primary tumor. *Schweiz Med Wochenschr* 1990 Sep 1; 120(35):1273–9.
8. Федотенко С.П. Метастазы рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага (клиника, диагностика, лечение). Дис. ... канд. мед. наук. М., 1978.
9. Cheng A.T.L., Dorman B. Fine needle aspiration cytology: the Auckland experience. *Aust N Z J Surg* 1992; 62(5):368–72.
10. Rapkiewicz A., Le B.T., Simsir A. et al. Spectrum of head and neck lesions diagnosed by fine-needle aspiration cytology in the pediatric population. *Cancer* 2007; 111(4):242–51.
11. Murthy P., Laing M.R., Palmer T.J. Fine needle aspiration cytology of head and neck lesions: an early experience. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42(5):341–6.
12. Tandon S., Shahab R., Benton J.I. et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2008;30(9):1246–52.
13. Howlett D.C., Harper B., Quante M., et al. Diagnostic adequacy and accuracy of fine needle aspiration cytology in neck lump assessment: results from a regional cancer network over a one year period. *J Laryngol Otol* 2007;121(6):571–9.
14. Ellis E.R., Mendenhall W.M., Rao P.V., et al. Incisional or excisional neck-node biopsy before definitive radiotherapy, alone or followed by neck dissection. *Head Neck* 1991;13:177–83.
15. McGuirt W.F., Greven K., Williams D. III, et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 1998;20(3):208–15.
16. Greven K.M., Keyes J.W. Jr, Williams D. III, et al. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999;86(1):114–8.
17. Fogarty G.B., Peters L.J., Stewart J. et al. The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. *Head Neck* 2003;25(2):138–45.
18. Veit-Haibach P., Luczak C., Wanke I., et al. TNM staging with FDG-PET/CT in patients with primary head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* 2007;34(12):1953–62.
19. Johansen J., Buus S., Loft A., et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the Dahanca-13 study. *Head Neck* 2008; 30(4):471–8.
20. Miller F.R., Karnad A.B., Eng T. et al. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008; 30(1):28–34.
21. Kothari P., Randhawa P.S., Farrell R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(4):283–7.
22. Jereczek-Fossa B.A., Jassem J., Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(2):153–64.
23. McQuone S.J., Eisele D.W., Lee D.-J. et al. Occult tonsillar carcinoma in the unknown primary. *Laryngoscope* 1998; 108(11):1605–10.
24. Randall D.A., Johnstone P.A.S., Foss R.D. et al. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(1):52–5.
25. Kazak I., Haisch A., Jovanovic S. Bilateral synchronous tonsillar carcinoma in cervical cancer of unknown primary site (CUPS). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(9):490–3.
26. Koch W.M., Bhatti N., Williams M.F. et al. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(3):331–3.
27. Safa A.A., Tran L.M., Rege S., et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999;5:214–8.
28. Bataini J.P., Rodriguez J., Jaulerry C. et al. Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1987;97:1080–4.
29. Carlson L.S., Fletcher G.H., Oswald M.J. Guidelines for radiotherapeutic techniques for cervical metastases from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2101–10.
30. Lefebvre J.L., Coche-Dequeant B., Van J.T. et al. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg* 1990;160:443–6.
31. McCuniff A.J., Raben M. Metastatic carcinoma of the neck from an unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1849–52.
32. Reddy S.P., Marks J.E. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: Results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:797–802.
33. Weir L., Keane T., Cummings B. et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: An analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995;35:206–11.
34. Abbruzzese J.L., Abbruzzese M.C., Hess K.R. et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1272–80.
35. LeChevalier T., Cvitkovic E., Caille P. et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2035–9.
36. Lembersky B.C., Thomas L.C. Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am* 1996;80:153–71.
37. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995;1:353–6.
38. Pasterz R., Savoraj N., Burgess M. Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986; 4:1652–7.
39. Patheroudakis G., Briasoulis E., Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: missing primary or missing biology? *Oncologist* 2007;12:418–25.
40. Van de Wouw A.J., Janssen-Heijnen M.L., Coebergh J.W. et al. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984–1992. *Eur J Cancer* 2002;38:409–13.
41. Yalin Y., Pingzhang T., Smith G.I. et al. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(6):484–7.
42. Klop W.M., Balm A.J., Keus R.B. et al. Diagnosis and treatment of 39 patients with cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown primary origin, referred to Netherlands Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 1979–98. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(28):1355–60.
43. Mistry R.C., Qureshi S.S., Talole S.D. et al. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: outcomes and patterns of failure. *Indian J Cancer* 2008;8:54–8.
44. Iganej S., Kagan R., Anderson P. et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002;24(3):236–46.

45. Shukla P., Gupta D., Bisht S.S. et al. Metastatic squamous cell carcinoma neck with occult primary: A retrospective analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2009 Oct; 30(4):124–30.
46. Stenson K.M., Huo D., Blair E. et al. Planned post-chemoradiation neck dissection: significance of radiation dose. *Laryngoscope* 2006 Jan; 116(1):33–6.
47. Argiris A., Smith S.M., Stenson K. et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Ann Oncol* 2003; 14(8):1306–11.
48. Beldi D., Jereczek-Fossa B.A., D'Onofrio A. et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4):1051–8.
49. Colletier P.J., Garden A.S., Morrison W.H., et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998; 20:674–81.
50. Stojan P., Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol* 1998; 49:33–40.
51. Medini E., Medini A.M., Lee C.K. et al. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:121–5.
52. Browman G.P., Hodson D.I., Mackenzie R.J., et al. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001; 23:579–89.
53. Bourhis J., Pignon J.P. Meta-analyses in head and neck squamous cell carcinoma. What is the role of chemotherapy? *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:769–75.
54. Friesland S., Lind M.G., Lundgren J., et al. Outcome of ipsilateral treatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin. *Acta Oncol* 2001; 40:24–8.
55. Grau C., Johansen L.V., Jakobsen J., et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000; 55:121–9.
56. Erkal H.S., Mendenhall W.M., Amdur R.J., et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:55–63.
57. Kirschner M.J., Fietkau R., Waldfahrer F., et al. Therapy of cervical lymph node metastases of unknown primary tumour. *Strahlenther Onkol* 1997; 173:362–8.